

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Basel
Arbeit unter Leitung von PD Dr. H. Roth

**Das Verhalten
einer synthetischen Knochenpaste
bei subcutaner und intramusculärer
Implantation bei Kaninchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Carlo Alberto Lamoni
von Muzzano (Tessin)

ARNAUD DRUCK BASEL 1954

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Basel
Arbeit unter Leitung von PD Dr. H. Roth

**Das Verhalten
einer synthetischen Knochenpaste
bei subcutaner und intramusculärer
Implantation bei Kaninchen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von
Carlo Alberto Lamoni
von Muzzano (Tessin)

ARNAUD DRUCK BASEL 1954

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Prof. Dr. R. Nissen.

Tag der Promotion: 20. Februar 1953.



INHALT

	Seite
1. EINLEITUNG, FRAGESTELLUNG	5
2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN	6
a. Herstellung der Masse	6
b. Implantation	7
c. Verlauf und Untersuchungsbefunde	7
I. Makroskopischer Befund	7
II. Mikroskopischer Befund	8
1. Subcutane Serie	8
2. Intramusculäre Serie	12
d. Resultate	14
3. ZUSAMMENFASSUNG	14



1. EINLEITUNG, FRAGESTELLUNG

So wie die Gewebsregeneration im allgemeinen, steckt auch die Regeneration des Knochengewebes, die Knochenneubildung, noch voller Probleme. In der Frage des "wie" stehen sich zwei Theorien gegenüber; die alte klassische Osteoblastenlehre und die neue Metaplasietheorie. Nach der Osteoblastenlehre kann neues Knochengewebe nur aus Elementen des Knochens oder des Periostes - den Osteoblasten - entstehen. Nach der Metaplasielehre sind mindestens die jungen Bindegewebszellen pluripotent, sie können unter gewissen Bedingungen auch Knochengewebe bilden. Diese Knochenneubildung kann nach Weidenreich direkt oder auf dem Umwege über die Knorpelbildung erfolgen. Auf Grund zahlreicher neuerer Versuche gewinnt die Metaplasielehre immer mehr die Oberhand. Die Frage nach dem "warum", nach den letzten Ursachen der Knochenregeneration, ist heute noch ungelöst. Wenn man von der Metaplasietheorie ausgeht, kann man der Lösung dieser Frage dadurch näher kommen, dass man systematisch untersucht, unter welchen Bedingungen junges pluripotentes Bindegewebe zu Knochengewebe metaplasiiert.

In der Umgebung implantierter Knochenspäne findet man regelmässig - auch im Weichteillager - Knochenneubildung. Diese Knochenneubildung tritt ein, trotzdem die Zellen des Implantates nach kurzer Zeit absterben. Auch in der Umgebung toter Knochenimplantate kann Knochenneubildung auftreten.

Diese Beobachtungen legten schon lange den Gedanken nahe, dass es die toten mineralischen Bestandteile des Spanes sind, die das umgebende Bindegewebe zur Knochenneubildung anregen. Die Anwesenheit der entsprechenden Mineralsalze wäre also eine der Bedingungen, unter denen junges Bindegewebe verknöchern kann. 1911 glaubte H.G. Wells nachweisen zu können, dass die Calciumsalze im Sinne der Metaplasielehre einen spezifischen Einfluss auf die Bindegewebszellen ausüben. Die Rollen der verschiedenen Calciumsalze wurden eingehend von Murray (1930) und von Shands und Wilmington (1937) untersucht. Die genannten Autoren glauben, dass das Calciumtriphosphat, das Calciumcarbonat sowie das Calciumglycerophosphat die Knochenregeneration wesentlich anregen und beschleunigen können. Bisher schlugen jedoch alle Versuche fehl, durch Implantation von Mineralsalzen heterotope Knochenbildung zu erzielen.

Schram, Fosdick und Costigan berichten kürzlich über eine angeblich erfolgreiche Anregung der Knochenregeneration durch eine "synthetic bone paste". Diese besteht aus einer Mischung von Tricalciumphosphat, Calciumcarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumcarbonat, Calciumchlorid sowie Natriumchlorid und Ferrosulfat. Als Bindemittel dient Gelatine. Die Autoren verwendeten diese "Knochenpaste"

zum Ausfüllen operativ gesetzter Knochendefekte am Hunderadius. In sämtlichen Fällen fand eine knöcherne Ueberbrückung statt. Diese Heilung erfolgte wesentlich schneller als in den Kontrollversuchen ohne "bone paste". Wenn die implantierte Knochenpaste röhrenförmig mit einer Tantalumfolie umgeben wurde, brauchte die knöcherne Konsolidierung des Hunderadius noch weniger Zeit. Costigan verwendete die gleiche Paste mit Erfolg bei der Alveolarkammplastik. Alle bisher publizierten experimentellen und klinischen Resultate wurden im Knochenlager erzielt. Diese Versuche besitzen jedoch keine genügende Beweiskraft. Knochenneubildung in der Nachbarschaft von Knochengewebe erfolgt auch ohne Einbringen von Mineralsalzen. Beweisend für die osteogenetische Potenz einer "Knochenpaste" wäre nur die heterotope Knochenneubildung in Weichteilen, unabhängig von bestehendem Knochengewebe. Da derartige Versuche noch nicht gemacht wurden, prüften wir das Verhalten der Knochenpaste von Schram und Fosdick bei der Implantation in Weichteile.

2. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

a. HERSTELLUNG DER MASSE

Entsprechend den Angaben von Schram, Fosdick und Costigan mischten wir die Mineralsalze in folgendem Mengenverhältnis:

Tricalciumphosphat	95,0 %
Calciumcarbonat	3,0 %
Magnesiumcarbonat	1,0 %
Natriumcarbonat	0,5 %
Calciumchlorid	0,2 %
Natriumchlorid	0,2 %
Ferrosulfat	0,1 %

Dieses Gemisch füllten wir in Flaschen ab und sterilisierten es durch 2 stündiges Erhitzen auf 120 Grad. Alle weiteren Massnahmen wurden unter sterilen Kautelen ausgeführt. 10 ccm einer 15 Minuten lang gekochten 5 % Gelatinelösung vermischten wir stufenweise mit 10 g des Salzgemisches. Nach guter Durchknetung in einem Mörser entstand eine zähe elastische Masse. In einem Exsiccator reduzierten wir den Wassergehalt auf 3 %, was jeweils etwa 7 Stunden dauerte. Durch dieses Austrocknen erhielt die Masse die Konsistenz eines Kreidestückes.

b. IMPLANTATION

Mit der beschriebenen Masse machten wir total 24 Implantationsversuche. Als Versuchstiere wurden Kaninchen verwendet, die im Mittel 1 Jahr alt waren. Die Eingriffe wurden in intravenöser Narkose (Numal-Roche) ausgeführt. Jedes Tier erhielt 4 Implantationen am Rücken und zwar zwei in das subcutane Fettgewebe und zwei in die Streckmuskeln des Rückens. Die Menge des implantierten Materials wurde stets mit demselben scharfen Löffel abgemessen. Die einzelnen Implantatstückchen waren ca. linsengross. Die Operationswunden wurden mit feinstem Catgut vernäht und mit Mastisol bepinselt. Sämtliche Kaninchen ertrugen den Eingriff ohne Komplikationen.

c. VERLAUF UND UNTERSUCHUNGSBEFUNDE

Alle Operationswunden heilten per primam intentionem. Die regelmässigen Kontrollen zeigten bei den intramuskulären Implantationsstellen, neben der normalen Wundheilung, keinen besonderen Befund. An den Stellen der subcutanen Implantate bildeten sich am 2. postoperativen Tage kleine teigige Vorwölbungen von Kirschkerndicke. An ihre Stelle trat bald eine umschriebene, zunächst gut verschiebbliche Induration. Mit fortschreitender Versuchsdauer entwickelte sich daraus eine knorpelartige Induration von rundlicher Form. Am Ende der Versuche hatten diese Knötchen die Grösse einer Erbse und waren mit der Umgebung fest verbacken und wenig verschieblich. Nach 11, 14, 18, 22, 28 und 42 Tagen wurde je ein Kaninchen getötet, die Implantationsstellen herausgeschnitten und histologisch untersucht (Fixation nach Bouin, Färbungen mit Haematoxilin-Eosin und nach Van Gieson, Celloidineinbettung).

I. Makroskopische Befunde

In der Zeit vom 11. - 18. Tag p. o. fiel eine starke Hyperämie und ödematöse Durchtränkung der Implantationsumgebung auf. Das Implantat selbst zeigte eine maulbeerförmige höckrige Oberfläche. In den Grübchen und Rillen zwischen den einzelnen Höckern verliefen Bindegewebsstreifen von verschiedener Dicke, die mit dem Implantat fest verwachsen waren. Vom 22. Versuchstag an nahm die Bindegewebskapsel an Ausdehnung und Dichte zu, gleichzeitig verschwand die hyperämische Reaktion in der Umgebung des Implantates. Am 42. Tage konnte man eine deutliche mengenmässige Abnahme der implantierten Knochenpaste feststellen.

II. Mikroskopische Befunde

1. Subcutane Serie

11. Tag

Das Uebersichtsbild des Schnittpräparates zeigt die synthetische Knochenmasse gegen das übrige subcutane Gewebe durch eine dünne, teilweise wellig verlaufende, bindegewebige Kapsel abgegrenzt. Das Implantat selbst hat sich in Partikel verschiedener Grösse aufgeteilt, nämlich einerseits in sehr feine Granula, die den Eindruck einer breiigen Masse erwecken und anderseits in scharf abgegrenzte polymorphe Schollen von verschiedener Grösse, die sich bei der Haematoxin-Eosin-Färbung schwach metachromatisch gefärbt haben. Bei starker Vergrösserung weist die bindegewebige Kapsel folgende Schichten auf: Zu äusserst einen Rundzellenwall von verschiedener Breite und Dichte. Nach innen folgt als mittlere Schicht eine aussen mehr zellreiche, innen mehr fibrilläre mesenchymale Zone. Als innerste Schicht, von der mittleren Zone ausgehend, finden wir ein sehr lockeres und zellreiches reticuläres Gewebe, das mit seinen Maschen in den äussersten Teil des Implantates eingedrungen ist. Durch sein reichlich vorhandenes Protoplasma verursacht diese Schicht eine Aufhellung im Randgebiet der Knochenpaste. Die Infiltration innerhalb der Knochenpaste durch Blutelemente besteht vorwiegend aus Lymphocyten. An einzelnen Stellen findet man Leucocyten, die sich zur Hauptsache um Erythrocytentrümmer und Haematoidinkristalle gelagert haben. Das benachbarte Unterhautzellgewebe zeigt eine Hyperämie (starke Gefässerweiterungen) und ödematöse Durchtränkung, wie Rundzelleninfiltrate. Die Differenzierung der Zellen ergibt zum grössten Teil Lymphocyten mit ihren gleichmässig runden Kernen und schmalem Protoplasmasaum. In weit geringerer Zahl folgen polynukleäre Leucocyten verschiedener Segmentierungsgrade, darunter vereinzelte Eosinophile. An dritter Stelle folgen Epitheloidzellen mit grossen bläschenförmigen, und vielen Innenkörperchen versehenen Kernen.

14. Tag

Die bindegewebige Durchwachsung des Implantates hat weitere Fortschritte gemacht. Die mittlere Schicht der Bindegewebskapsel zeigt an mehreren Stellen Vorbuchtungen ins Innere des Implantates, von deren Spitzen aus fächerförmig Bindegewebsknospen abgehen. Das zellreiche retikuläre Bindegewebe der innersten Schicht hat sich über das ganze Implantat ausgedehnt. Durch die Infiltration erhält die ganze Knochenpaste ein helleres Aussehen. Die Zellen haben an Zahl zugenommen, stellenweise herrschen neben den Rundzellen die Leucocyten vor. In der Peripherie sind die Epitheloidzellen am häufigsten. Sie zeigen vereinzelt keulenförmige Kernbildungen. Gelegentlich findet man Epitheloidzellen auch in den

inneren Schichten des Implantates. Die Hyperämie sowie die ödematöse Durchtränkung der Subcutis ist unveränderlich. Entlang der äusseren Kapselschicht findet man stellenweise Fibrinaustritte.

18. Tag

Die einzelnen Kapselschichten haben an Mächtigkeit zugenommen. Zwischen der inneren, aus lockerem Mesenchym bestehenden Schicht, und der jetzt faserreichen mittleren hat sich eine neue Schicht gebildet. Sie ist durch ihren starken Gefässreichtum gekennzeichnet und lässt sich bis zu den basalen Teilen der in die Knochenpaste hineinwachsenden Bindegewebsknospen verfolgen. Von den grösseren einwachsenden Bindegewebszügen gehen seitlich weitere bindegewebige Aeste ab. Die synthetische Knochenmasse wird dadurch immer mehr in kleine Partikel unterteilt. Die Rundzellen zeigen zahlenmässig einen Rückgang. Die Granulocyten sind im Stadium der Schrumpfung und des körnigen Zerfalls. In der Randzone des Implantates finden wir zahlreiche Epitheloidzellen; vereinzelte haben 2-3 Kerne. Der Zellring um die Schollen der Knochenpaste wird aussen durch einen fibrillären Bindegewebsstreifen abgegrenzt. Innerhalb des Zellringes sind an einzelnen Punkten Kernansammlungen zu sehen. Die Umgebung des Implantates zeigt keine wesentliche Hyperämie mehr. Hingegen sieht man eine Zunahme des Bindegewebes in Form von fibrillären Strängen mit spindelförmigen Kernen.

22. Tag

Das ganze Implantat wurde durch die vom Rande her ins Innere der Knochenpaste vordringenden Bindegewebszüge unterteilt. Innerhalb des abnehmenden retikulären Bindegewebes nimmt die Häufigkeit der polymorphkernigen Elemente zu. Im übrigen wird das Bindegewebe zellärmer. In der Peripherie finden wir häufiger mehrkernige Epitheloidzellen. Die zentralen Teile des Implantates zeigen vereinzelte Epitheloidzellen, die alle einen etwas grossen Kern aufweisen. Die Färbbarkeit der Schollen ist sowohl bei der Haematoxilin-Eosin-Färbung wie bei der Van Gieson-Färbung ausgesprochen metachromatisch. Die periphersten Teile der Schollen sind aufgeheilt. Die Kapselschichtung wird durch die zunehmende Bindegewebswucherung verwaschener. In der weiteren Umgebung des Implantates besteht keine Hyperämie mehr. Es sind nur noch kleine Gefässe übriggeblieben, die von starken, teilweise sklerotischen Bindegewebszügen umgeben sind.

28. Tag

Die fibröse Abkapselung des Implantates hat zugenommen. Das Bindegewebe ist besonders in der Peripherie straffer und zellärmer geworden. Aber auch im Innern des Implantates ist an Stelle des lockeren polymorphkernigen Mesenchyms ein faserreiches Bindegewebe getreten. In den Randpartien des Implantates zeigen sich

zahlreiche Riesenzellen. Ihre Kernzahl schwankt zwischen 8 - 20 Stück. Die Kerne der Riesenzellen sind stets von den benachbarten Schollen des Implantates abgewandt. Mehrkernige Epitheloidzellen sind auch in den zentraleren Partien der synthetischen Knochenpaste zu finden. Bei Abblendung zeigen diese Zellen, wie die Riesenzellen, in ihrem Innern eine feine Körnung. Die Rundzelleninfiltrationen sind nicht mehr vorhanden.

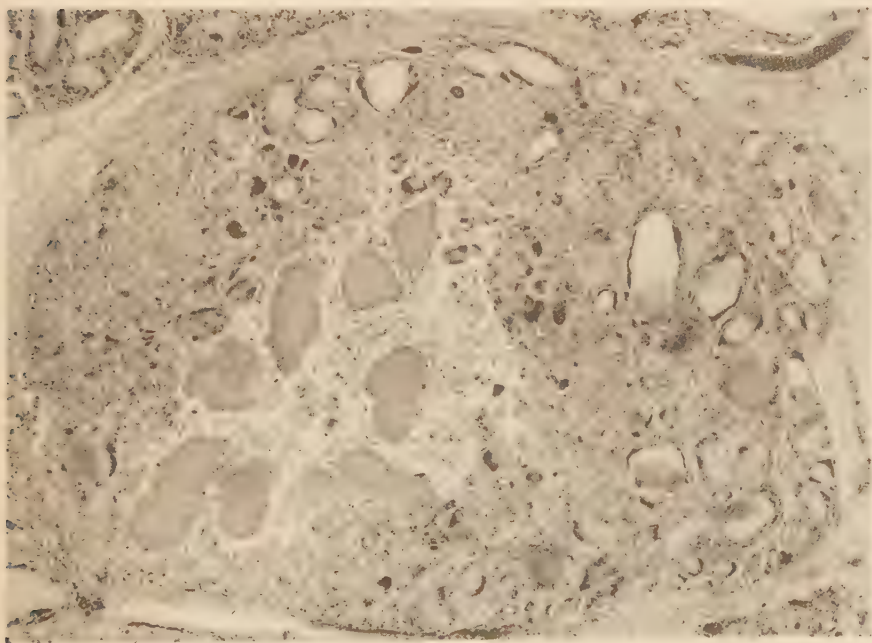
42. Tag

Das Implantat ist von einer gefässreichen dicken fibrösen Bindegewebskapsel umgeben und durch mehrere verschieden stark ausgebildete, gefässreiche Septen in grössere und kleinere Schollengruppen unterteilt. Der in den früheren Stadien beschriebene breiige Anteil des Implantates ist bis auf kleinste Reste verschwunden. An seine Stelle ist Bindegewebe mit Epitheloid- und Riesenzellen getreten. Auch die kleineren Schollen gehen ihrer Auflösung entgegen. Die grösseren Schollen sind von einem plasmareichen Zellring umgeben. Die Zellen innerhalb dieses Ringes haben polymorphe, zum Teil pyknotische Kerne. Daneben sind auch hier in grosser Zahl Riesenzellen vorhanden. Sie haben je nach der Schnittebene halbmondförmige, runde oder mehr längliche Formen. Die Bindegewebsringe, die den Zellring um die metachromatischen Schollen begrenzen, sind untereinander durch feinste Ausläufer verbunden. Zwischen den kleineren Septen liegen regellos die plasmareichen Epitheloidzellen. Sämtliche Epitheloid- wie Riesenzellen sind voll von feinen lichtbrechenden Körnchen von verschiedener Grösse. Die Körnchen sind über den ganzen Zelleib in gleicher Dichte verteilt. Die Kapsel um das Implantat herum zeigt keine deutliche Schichtung mehr. Ihre innerste Zone ist reichlich mit Gefässen und Kapillaren versehen. Von den Rundzellen haben sich nur einige Lymphocyten erhalten, die zwischen den Schollen im Bindegewebe oder in der Nähe kleinerer Gefässe zu finden sind.



Uebersichtsbild. 42 Tage nach Implantation der "Knochenpaste" ins Subcutangewebe. Vergr. 1: 5. Hämatoxilin-Eosin-Färbung. Celloidinschnitt.

Man erkennt deutlich die dicke, straffe Bindegewebskapsel, von der zahlreiche Septen ausgehen und das Implantat unterteilen.



Ausschnitt aus Abb. 1. Vergr. 1: 50.

Die Schollenreste des Implantates. Im Innern von Epitheloid- und Riesenzellen, aussen von einem zellarmen Bindegewebe umgeben.

11. Tag

Die Implantationsmasse liegt zwischen den Muskelbündeln und hat sich in einen teils feinkörnigen, breiigen und teils scholligen Anteil aufgelöst. Auffallend ist die sehr starke Zelleninfiltration, bei der an einzelnen Stellen die Leucocyten gegenüber den Plasmazellen überwiegen. Die Epitheloidzellen mit ihren scharfbegrenzten bläschenförmigen Kernen und den punktförmigen Innenkörperchen sind in kleiner Zahl in der Peripherie des Implantates vorhanden. Die Kontaktzone zwischen der Knochenpaste und den Muskelfasern wird durch einen feinen Streifen eines lockeren zellreichen Bindegewebes gebildet. An der Innenseite dieser Grenzschicht findet man gegen das Implantat hin geringe Fibrinaustritte. Die umgebende Muskulatur zeigt eine dichte Durchsetzung mit Rundzellen, die Blutgefäße sind zahlreich und weit. Ueberall dort, wo die intermuskulären Bindegewebsstreifen auf das Implantat stossen, haben sich in die Knochenpaste vorwachsende Bindegewebezüge gebildet. Vereinzelte Implantatschollen sind von einem ringförmigen Rundzellenkranz umgeben.

14. Tag

Das ganze Implantat ist von einem reticulären, mit polymorphen Kernen versehenen Bindegewebe durchwachsen. Durch seinen Plasmareichtum hat dieses Gewebe zu einer Aufhellung des ganzen Präparates geführt. Die vom Perimysium ausgehenden bindegewebigen Knospen sind tief in die künstliche Knochenpaste vorgedrungen und haben in den peripheren Teilen des Implantates zu kleineren Unterteilungen geführt. Von diesen Bindegewebszügen gehen seitlich weitere, sekundäre Aeste ab. In den Maschen des lockeren retikulären Mesenchyms überwiegen die Plasmazellen. In der äusseren Zone des Implantates zeigen sich Epitheloidzellen; vereinzelt weisen 2-3 Kerne auf. Die Metachromasie der einzelnen Schollen ist verschieden stark ausgeprägt. Alle Schollen zeigen einen dichten Zellring mit zahlreichen Kernteilungsfiguren. Der Zellring wird nach aussen durch einen feinen bindegewebigen Saum abgegrenzt. Halbmondförmige Kernansammlungen innerhalb des beschriebenen Zellsaumes findet man nur in den äusseren Schichten des Implantates. Die zellige Infiltration und Hyperämie der Umgebung ist unverändert.

18. Tag

Die Bindegewebskapsel zeigt keine deutliche Schichtung. Gegen das Zentrum des Implantates verlaufen von allen Seiten Bindegewebszüge, von denen die älteren und dickeren eine gut erkennbare Vaskularisation und fibrilläre Bindegewebsbündel mit spindelförmigen Kernen aufweisen. Innerhalb der abnehmenden breiigen Masse

findet man vorwiegend mehrkernige Epitheloidzellen, daneben auch Lymphocyten in grösserer Menge. Partien der synthetischen Knochenpaste, die von der bindegewebigen Durchwachsung noch nicht erreicht worden sind, zeigen in Exsudatstellen Erythrocytenreste neben zerfallenden Leucocyten und Haemosiderinablagerungen. Die Schollen der peripheren Zone des Implantates werden von einem mehrschichtigen Zellkranz umgeben. Innerhalb dieses Zellkranzes, vorwiegend aber in den Buchten der Schollen, sind vereinzelte Riesenzellen zu sehen. An einzelnen Punkten innerhalb des Zellkranzes sammeln sich atypische pyknotische Kerne zu kleinen Häufchen an.

22. Tag

Die Abkapselung und Septenbildung innerhalb des Implantates ist weit fortgeschritten. Das Bindegewebe ist sehr gefässreich und kernreich. Das Perimysium der Umgebung ist von einer geringen Zahl von Lymphocyten durchsetzt. Das vorher lockere, zellreiche Bindegewebe zwischen den Schollen wurde durch fibröses Gewebe ersetzt. In den Maschen dieses Gewebes liegen neben Riesenzellen mehrkernige Epitheloidzellen. Die Zahl der Riesenzellen ist auffallend gross. Das Ausmass der einzelnen Riesenzellen ist kleiner als bei der subcutanen Versuchsreihe, ebenso verhält es sich in bezug auf den Kernreichtum.

28. Tag

Die Kapsel- und Septenbildung hat noch zugenommen. Die Durchwachsung des Implantates durch sekundäre, feinere Bindegewebsäste hat zur weiteren Unterteilung geführt. Die Menge und Ausdehnung der Implantationsmasse hat augenfällig abgenommen. Der breiige Anteil wurde fast gänzlich resorbiert und durch fibröses, polymorphkerniges und gefässreiches Bindegewebe ersetzt. Die metachromatischen Schollen zeigen an ihren Randzonen überall einen hellen Saum von Riesenzellen und plasmareichen Zellen. Die Epitheloidzellen im Zentrum des Implantates sind meist mehrkernig geworden; vereinzelte kleinere Riesenzellen sind auch hier zu finden. Die Infiltration des Perimysiums ist fast gänzlich verschwunden.

42. Tag

Das Implantat ist ziemlich gleichmässig durch gröbere Septen in mittelgrosse Zonen geteilt. Diese selbst sind durch noch feinere Bindegewebsstreifen in Schollen unterteilt. Die Schollen zeigen die oben beschriebenen Zellsäume als äussere Begrenzung. Das zwischen den Schollen gelegene Bindegewebe enthält sehr viele polymorphkernige Zellen, die faserige Komponente tritt deutlich zurück. Jede Scholle hat mehrere mittelgrosse Riesenzellen mit 6 - 12 Kernen um sich. Im Zentrum des Implantates sind dort am meisten mehrkernige Epitheloidzellen zu finden, wo sich noch Reste der breiigen Komponente befinden.

Diesubcutan und intramuskulär implantierte Knochenpaste führte zunächst zur entzündlichen Veränderung der Umgebung des Implantates: Hyperämie mit Exsudation von Fibrin und Auswanderung von Leuco- und Lymphocyten. Später folgte eine bindegewebige Abkapselung und Durchwachsung des Implantates. Das von der Peripherie her einwachsende Bindegewebe bildete zahlreiche, verästelte Septen. Auf diese Weise wurden die implantierten Massen zunehmend unterteilt und teilweise resorbiert. Neben den üblichen Bindegewebelementen traten Epitheloidzellen und Riesenzellen auf, deren Anzahl mit der Dauer der Versuchszeit anstieg. Zwischen der subcutan und intramuskulären Versuchsserie bestand kein prinzipieller Unterschied. Der Unterschied war lediglich ein gradueller. Intramuskulär verliefen sämtliche Prozesse etwas schneller, die Bindegewebsproliferation war im ganzen weniger stark ausgeprägt.

3. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 24 Implantationen der Schram'- und Fosdick'schen Knochenpaste ins subcutane und intramuskuläre Gewebe von Kaninchen konnte in keinem Fall Knorpel- oder Knochenneubildung nachgewiesen werden. Es fand teils eine Resorption und teils eine bindegewebige Abkapselung der Implantate statt. Neben Epitheloidzellen traten zahlreiche Riesenzellen auf.

LITERATURVERZEICHNIS

- Barth A. Histologische Untersuchungen über Knochenimplantationen.
Zieglers Beitr. path. Anatomie. Bd. 17.
- Bier A. Ueber Knochenregeneration, über Pseudoarthrosen und über
Knochentransplantate.
Arch. Klin. Chir. Bd. 127 S. 1 - 136. J. 1923.
- Breinlinger Karl Fremdkörpereinheilung mit osteoplastischer Wirkung.
Diss. 1947 Basel.
- Bull Christian Rosing: Experimentelle Studien über Knochentransplantation und
Knochenregeneration.
Skrifter utgitt av det norske videnskops Akademi i Oslo 1928.
Math. Kl. Nr. 9.
- Costigan Warren E.: A Clinical Investigation of the Role of Subperiosteal Syn-
thetic Bone Implantations in the Elimination of Undercut
Alveolar Ridges.
Nordwestern University Bulletin Vol. L, March 13 1950 Nr. 15.
- Deltour Guy H. Recherches sur le mécanisme biochimique de l'ossification in
vitro.
Diss. Marseille 1943.
- Krompecher Stephan: Die Knochenbildung.
Jena 1937.
- Pentenburg-Brechneff Alexis: Ueber Knochentransplantationen. Eine historische
und klinische Studie.
Diss. Zürich 1949.
- Roth H. Extraktversuche mit konserviertem Knochengewebe.
Mediz. Wschr. Nr. 39. S. 1051 1950.
- Scheidegger S. Heterotope Knochenbildung. Beitrag zur Metaplasie.
Schw. Zschr. f. allg. Path. und Baktr. Vol. II Fasc. 3. Juni 1939.
- Schram W.R. and Fosdick L.S.: Studies on Bone Healing: Stimulation of Healing
in Long Bones by Use of Artificial Material.
Journal of Oral Surgery 1. Vol. 6 July 1948.
- dito Studies in Bone Healing.
Journal of Oral Surgery Vol. 1 July 1943.
- Shands A.R., Wilmington Delaware: Studies in Bone Formation: The Effect of
the local Presence of Calcium Salts on Osteogenesis.
The Journal of Bone and Joint Surgery. 35, 1065-1976, 1937.
- Sultan C. Ueber die Einpflanzung von totem Knochen in indifferente
Weichteile, allein oder in Verbindung mit Periost.
Verhdlg. d. dtsh. Ges. für Chirurgie. S. 56. J. 1902.

